

454.005

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of :
VITRANT et al :
Serial No.:
Filed: Concurrently Herewith :
For: PROCESS...ALKANESULPHONATES:
475 Park Avenue South
New York, NY 10016

PRIORITY DOCUMENT

Hon. Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

With respect to the above-captioned application, Applicants claim the priority of the attached application as provided by 35 U.S.C. 119.

Respectfully submitted,
Muserlian, Lucas and Mercanti


Charles A. Muserlian, 19,683
Attorney for Applicant(s)
Tel. # (212) 661-8000

CAM:sd

Enclosure: Certified Priority Document

French Patent Application No. 02 16344 filed December 20, 2002
Return Receipt Postcard

THIS PAGE BLANK (USPTO)



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 04 NOV. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

THIS PAGE BLANK (USPTO)



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

CB 540 W / 260899

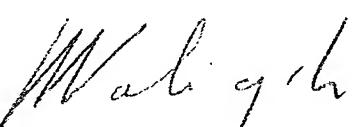
REMISE DE PIÈCES 28 DEC 2002 DATE UEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 0216344 20 DEC. 2002		<small>Réervé à l'INPI</small> <p>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE.</p> <p>SNPE Service Propriété Industrielle 12, Quai Henri IV 75181 PARIS - CEDEX 04 FRANCE</p> <p>Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> B. 1204 - PI/4</p> <p>Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie</p> <p>2 NATURE DE LA DEMANDE</p> <p>Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/></p> <p>Demande divisionnaire <input type="checkbox"/></p> <p><i>Demande de brevet initiale</i> N° Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/></p> <p>Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> N° Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/></p> <p>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Procédé de préparation d'esters oméga-benzyliques d'amino-diacides et d'alcanesulfonates de ces esters ainsi que ces alcanesulfonates</p> <p>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</p> <p>Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N°</p> <p><input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</p> <p>5 DEMANDEUR</p> <p>Nom ou dénomination sociale ISOCHEM</p> <p>Prénoms</p> <p>Forme juridique Société Anonyme</p> <p>N° SIREN 3 . 0 . 4 . 8 . 2 . 8 . 5 . 0 . 2 </p> <p>Code APE-NAF 2 . 4 . 4 . A </p> <p>Adresse Rue 12, Quai Henri IV</p> <p>Code postal et ville 75004 PARIS</p> <p>Pays FRANCE</p> <p>Nationalité Française</p> <p>N° de téléphone (<i>facultatif</i>)</p> <p>N° de télécopie (<i>facultatif</i>)</p> <p>Adresse électronique (<i>facultatif</i>)</p>	
--	--	--	--

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES		Réervé à l'INPI
DATE		26 DEC 2002
LIEU		75 INPI PARIS
		0216344
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		

DB 540 W /200899

6 MANDATAIRE			
Nom			
Prénom			
Cabinet ou Société			
N ° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12, Quai Henri IV	
	Code postal et ville	75004	PARIS
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télecopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs			
<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée			
8 RAPPORT DE RECHERCHE			
Établissement immédiat ou établissement différé			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
Paiement échelonné de la redevance			
<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> Non Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques			
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Carol WALIGORSKI Chef du Service Propriété Industrielle			
 VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

L'invention concerne un procédé de préparation d'esters ω -benzyliques d'amino-diacides, un procédé de préparation des alkanesulfonates de ces esters ainsi que les alkanesulfonates de ces esters eux-mêmes.

5 Les esters ω -benzyliques d'amino-diacides et leurs sulfonates, en particulier ceux des acides aspartique et glutamique ou de leurs dérivés, sont des composés très utiles pour l'obtention de produits destinés à la médecine et à l'agriculture.

10 Des procédés de préparation de ces composés ont été décrits. Ils consistent notamment à faire réagir l'amino-diacide avec l'alcool benzylique ou un de ses dérivés en présence d'un acide.

Cependant, aucun de ces procédés n'est vraiment satisfaisant. Les rendements sont souvent faibles et les esters contiennent encore de nombreuses impuretés qui les rendent inutilisables sans traitements de purification ultérieurs. Le diester ou l'ester en α se forment dans bien des cas majoritairement. De plus, il se produit fréquemment une racémisation et le dérivé L ou D souhaité n'est pas obtenu.

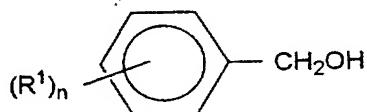
25 L'utilisation d'acide sulfurique concentré a été essayée mais ne convient pas. Lorsque l'acide est concentré, la réaction a lieu avec une grande exothermicité qui est incontrôlable. On constate aussi la formation de polymères d'alcool benzylique. Lorsque l'acide est dilué, l'équilibre de la réaction n'est pas favorable à l'estérification. Si l'on remplace l'acide sulfurique par l'acide chlorhydrique, il se forme majoritairement des chlorures benzyliques.

30 D'autres acides ont été employés tels que les acides benzènesulfonique et paratoluènesulfonique comme mentionné par D.W. CLAYTON et al, dans la revue J. Chem. Soc, 1956, p.374. Généralement la réaction est effectuée à température élevée avec un grand excès d'alcool.

benzylique ou d'un de ses dérivés. L'excès d'alcool benzylique et les conditions opératoires utilisées entraînent de nombreuses réactions secondaires, en particulier la formation du diester, et conduisent à une racémisation importante.

Il existait, par conséquent, à résoudre le problème de l'obtention des esters ω -benzyliques d'amino-diacides, à l'échelle industrielle, de façon économique, avec un bon rendement, une excellente pureté optique et au moyen d'opérations simples.

Conformément à la présente invention, le problème est résolu en faisant réagir un amino-diacide avec un dérivé de l'alcool benzylique de formule (I)



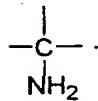
dans laquelle le ou les substituants R^1 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 à C_4 , un groupe alcoxy en C_1 à C_4 ou un atome d'halogène, et n est égal à 1, 2 ou 3,

en présence d'au moins une mole par mole de l'amino-diacide d'un acide alcanesulfonique, éventuellement en présence d'un solvant.

Grâce à ce procédé, on obtient les esters ω -benzyliques des amino-diacides et intermédiairement les alkanesulfonates de ces esters, simplement, avec de bons rendements et avec une grande pureté chimique et optique, celles-ci généralement supérieure à 99 %.

Les amino-diacides utiles comme composés de départ sont les amino-diacides dont les deux fonctions acides ne sont pas fixés sur le même atome de carbone ou ne

sont pas fixés dans la molécule de façon symétrique par rapport au groupe



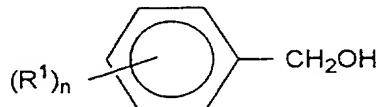
Le groupe amino des amino-diacides peut être protégé par un des groupes protecteurs habituels du groupe amino à condition que celui-ci s'élimine dans les conditions acides de la réaction. Comme groupe protecteur, on peut citer par exemple le groupe tertio-butyloxycarbonyle (BOC).

En particulier, les amino-diacides sont les α -amino-acides porteurs d'un autre groupe carboxyle situé sur un carbone autre que celui en α , sous leurs différentes formes. On peut notamment citer l'acide aspartique, l'acide glutamique et les dérivés de ces acides.

On estérifie les amino-diacides sous leur forme optiquement active D ou L pour obtenir les esters ω -benzyliques D ou L correspondants, pratiquement sans racémisation et avec de bons rendements, l'estérification s'effectuant principalement sur le groupe carboxyle situé en ω .

Les esters ω -benzyliques racémiques peuvent également être obtenus à partir des amino-diacides racémiques correspondants.

Les dérivés de l'alcool benzylique qui sont mis à réagir avec les amino-diacides sont les dérivés de formule (I)



dans laquelle R^1 et n ont la signification précédemment indiquée.

Lorsque n est supérieur à 1, les substituants R^1 peuvent être identiques ou différents. n est de préférence égal à 1 ou 2. Lorsque R^1 représente un atome d'halogène, celui-ci est de préférence le chlore ou le brome.

Comme dérivés de l'alcool benzylique, on peut notamment citer les alcools benzyliques substitués par un ou plusieurs groupes alkyles, tels que l'alcool 4-méthylbenzylique, l'alcool 2,4-diméthylbenzylique, etc., les alcools benzyliques substitués par des groupes alcoxy, tels que l'alcool 4-méthoxybenzylique, etc., les alcools benzyliques substitués par des atomes d'halogène, tel que l'alcool 3-chlorobenzylique, l'alcool 2-bromobenzylique, etc.

De préférence, on effectue l'estérification avec l'alcool benzylique.

La quantité d'alcool benzylique ou de son dérivé utilisée est d'au moins une mole par mole d'amino-diacide et de préférence de 1,2 moles à 3 moles.

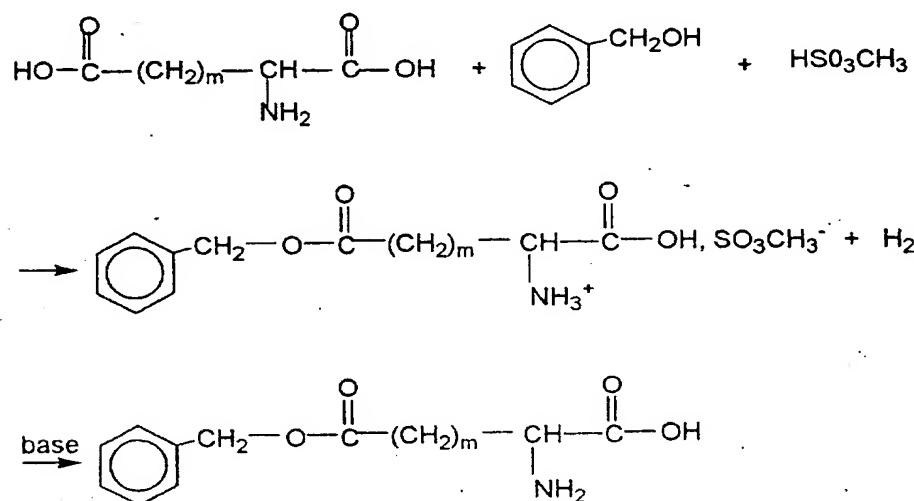
Contrairement à l'enseignement de l'art antérieur, on a trouvé qu'il était préférable de réaliser la réaction avec un faible excès d'alcool benzylique ou de son dérivé. On évite ainsi les réactions secondaires et l'apparition de sous-produits indésirables.

Le milieu doit cependant rester agitable. Si nécessaire, on ajoute alors un solvant pour permettre une meilleure agitation du milieu.

Un acide doit être présent dans le milieu pour que l'estérification ait lieu. Les acides utilisés dans les procédés selon l'art antérieur ne donnent pas satisfaction. On a trouvé que de façon surprenante, lorsqu'on utilise un acide alcanesulfonique, le procédé selon l'invention conduit aux esters ω -benzyliques avec de bons rendements et une excellente pureté optique.

Comme acides alkanesulfoniques, on peut citer les acides alkanesulfoniques en C₁ à C₄, et en particulier l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique. De préférence, on utilise 5 l'acide méthanesulfonique.

Le schéma réactionnel à partir de l'acide aspartique ou glutamique, de l'alcool benzylique et de l'acide méthanesulfonique est le suivant :



$$m = 1 \text{ ou } 2$$

La quantité nécessaire d'acide alkanesulfonique à ajouter est d'au moins une mole par mole de l'amino-diacide afin de neutraliser la fonction amine. De préférence, on utilise un excès de cet acide sulfonique, notamment une quantité de 1,01 à 2 moles par mole de l'amino-diacide et plus particulièrement de 1,05 à 1,2 mole. Ou bien, on ajoute une mole d'acide alkanesulfonique et on apporte l'excès d'acide, soit de 0,01 à 1 mole, en ajoutant un autre acide tel que par exemple l'acide sulfurique.

Les constituants du mélange réactionnel peuvent être introduits dans un ordre quelconque, en fonction de l'agibilité du milieu. On peut ainsi mélanger d'abord l'amino-diacide avec l'acide alkanesulfonique en

présence d'un solvant puis ajouter dans le milieu le dérivé d'alcool benzylique. Dans certains cas, on préfère mélanger l'amino-diacide, l'alcool benzylique ou son dérivé et éventuellement le solvant, puis ajouter, 5 en particulier progressivement, l'acide alcano-sulfonique.

Comme solvants qui peuvent être utilisés, on peut citer les solvants hydrocarbonés aromatiques ou aliphatiques, halogénés ou non, tels que le benzène, le 10 toluène, les xylènes, le chlorobenzène, le cyclohexane, le 1,2-dichloroéthane, le dichlorométhane, le chloroforme.

En particulier conviennent bien, les solvants qui ne solubilisent pas l'alcane sulfonate de l'ester ω -benzylique de l'amino-diacide. Ceux qui forment également un bon azéotrope avec l'eau sont aussi intéressants. De préférence, on utilise le toluène.

La quantité en volume (exprimée en litre) de solvant lorsqu'il est présent est généralement comprise 20 entre 0,5 et 10 fois la quantité en poids (exprimée en kg) d'amino-diacide utilisé.

La température de la réaction varie selon le type d'amino-diacides à estérifier mais on a trouvé que l'on améliore nettement les résultats si on choisit de 25 maintenir la température à des valeurs pas trop élevées, en particulier inférieures ou égales à 80°C et plus particulièrement comprises de 30°C à 50°C lorsqu'on utilise l'acide glutamique, et de 30° à 80°C lorsqu'on utilise l'acide aspartique.

30 Le temps de la réaction quant à lui, varie notamment en fonction de la température et de l'amino-diacide à estérifier. Généralement, il est compris entre 1 heure et 24 heures.

La réaction conduit à la formation de l'ester ω -benzylique de l'amino-diacide sous forme du sel de l'acide alcanesulfonique.

On a de plus trouvé qu'on augmentait encore le 5 rendement du procédé et la pureté de l'ester ω -benzylique si on faisait cristalliser complètement ledit sel alcanesulfonique de l'ester ω -benzylique avant d'effectuer les opérations de récupération de l'ester sous forme libre.

10 Pour ce faire, lorsqu'un solvant a été utilisé, de préférence on effectue la distillation de l'azéotrope solvant-eau. Cette distillation est réalisée généralement en continu pendant le déroulement de la réaction. Si nécessaire, on l'effectue sous pression 15 réduite afin de maintenir la température du milieu réactionnel dans les limites indiquées précédemment, en particulier à une valeur inférieure ou égale à 80°C.

Eventuellement, on refroidit ensuite le milieu pour que la cristallisation de l'alcane-sulfonate de 20 l'ester ω -benzylique soit vraiment complète. L'alcane-sulfonate obtenu peut être isolé, par exemple par filtration. Il peut également être rincé avec un solvant organique ne le dissolvant pas, tel que le solvant utilisé dans la réaction, en particulier avec le toluène 25 pour parfaire l'élimination des impuretés.

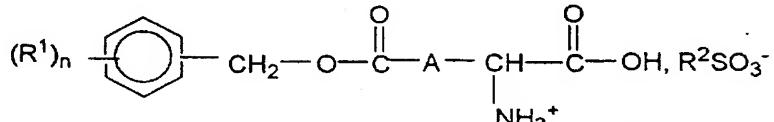
Lorsqu'aucun solvant n'est utilisé ou qu'une 30 faible quantité de solvant est présente dans le milieu, on préfère faire cristalliser directement l'alcane-sulfonate. Généralement on refroidit le milieu. Eventuellement, on peut utiliser d'autres techniques connues tel qu'un ensemencement. De préférence, on refroidit le milieu très lentement. Plusieurs heures peuvent alors être nécessaires.

L'objet de la présente invention concerne également les sels, alkanesulfonates d'esters ω -benzyliques des amino-diacides. Ce sont des composés nouveaux.

Les différentes parties : restes benzyliques, restes d'amino-diacides et restes d'acides alkanesulfoniques qui constituent ces sels, sont en particulier issues de l'alcool benzylique ou de ses dérivés de formule (I), des amino-diacides et des acides alkanesulfoniques tels que précédemment décrits. Ils peuvent être sous forme optiquement actives telles que D ou L ou sous forme racémique.

En particulier le reste benzylique est issu de l'alcool benzylique, le reste d'amino-diacide est issu d'un α -amino-acide porteur d'un autre groupe carboxyle fixé sur un carbone autre que celui en α et le reste d'acide alkanesulfonique est issu d'un acide alkanesulfonique en C₁ à C₄, plus particulièrement de l'acide méthanesulfonique.

On peut les représenter par la formule (II) suivante :



dans laquelle R¹ et n sont tels que définis pour la formule (I), A est la partie de la molécule d'un α -amino-acide située entre le carbone en α et le groupe carboxyle en ω et R² représente le reste alcane de l'acide alkanesulfonique.

R¹ est de préférence un atome d'hydrogène et R² est de préférence un reste alcane en C₁ à C₄, en particulier le radical CH₃.

Comme exemples de tels sels, on peut notamment citer le γ -méthanesulfonate glutamate de benzyle et le

β-méthanesulfonate aspartate de benzyle, en particulier sous leur forme L ou D.

Ces sels sont obtenus par le procédé de la présente invention tel que précédemment décrit, avec une excellente pureté chimique et optique.

Lorsque l'on veut récupérer l'ester ω -benzylique non plus sous sa forme de sel alcanesulfonique mais sous sa forme libre, on met l'alcanesulfonate de l'ester ω -benzylique, éventuellement après l'avoir dissout dans l'eau, en contact avec une base organique ou minérale, comme par exemple, une solution aqueuse d'ammoniaque, d'un hydroxyde ou d'un carbonate de métal alcalin, tel que de soude ou d'un carbonate de sodium. De préférence, on utilise une solution aqueuse d'ammoniaque.

En particulier, on ajoute la base en quantité suffisante pour amener et maintenir le pH du milieu au point isoélectrique de l'ester à obtenir, soit plus particulièrement à une valeur de 6 à 7 pour l'acide aspartique ou l'acide glutamique.

L'ester libre précipite au fur et à mesure de la montée du pH à la valeur du point isoélectrique. On le récupère alors facilement de façon classique par exemple par filtration.

On a trouvé qu'on améliorait encore la pureté de l'ester libre par élimination d'impuretés en opérant de la façon suivante. Après avoir fait cristalliser l'alcanesulfonate de l'ester ω -benzylique, de préférence lentement, on ne l'isole pas. Mais on le dissout avec de l'eau et on le traite avec une base telle que précédemment indiquée. On ajoute généralement dans le milieu l'eau en quantité suffisante pour le dissoudre. De préférence, on ajoute 2 à 3 volumes (en litre) d'eau par rapport au poids (en kg) de l'acide amino-diacide engagé ou de l'alcanesulfonate de l'ester ω -benzylique. On

élimine éventuellement la phase organique par décantation. Avec l'eau ou après, on ajoute la base organique ou minérale, de préférence une solution aqueuse d'ammoniaque, pour atteindre le pH du point isoélectrique et on opère comme décrit précédemment.

Selon une variante préférée, on facilite les opérations ultérieures de filtration et de lavage de l'ester libre et on élimine de ce fait encore mieux les impuretés en chauffant, après avoir atteint le pH du point isoélectrique, le milieu, de préférence à une température comprise entre 50° et 70°C. On fait ensuite précipiter l'ester, par exemple par refroidissement.

Pour une pureté encore plus élevée, on peut ajouter dans le milieu contenant l'ester à libérer un solvant de l'alcool benzylique ou de son dérivé, par exemple un alcool comme le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, un ester ou une cétone, généralement en quantité comprise entre 1 et 10 volumes (en litre), en particulier entre 3 et 5 volumes, par rapport au poids (en kg) d'amino-acide utilisé. De préférence, on ajoute ce solvant avec l'eau ou après l'introduction de l'eau, éventuellement avec la base.

Les rendements obtenus en esters ω -benzyliques sont nettement améliorés par rapport à ceux de l'art antérieur. La pureté chimique et optique de ces esters est excellente, supérieure à 99 %.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

30 . Exemple 1 : Préparation du γ -glutamate de benzyle.

Dans un réacteur de 5,2 litres équipé, on introduit 1 kg (6,79 mol, 1 éq) d'acide L-glutamique, 1,1 kg (10,17 mol, 1,5 éq) d'alcool benzylique et 1 litre de toluène et on agite le mélange. On introduit ensuite

progressivement 0,784 kg (8,15 mol, 1,2 éq) d'acide méthanesulfonique en maintenant la température du mélange à 45°C. On continue à agiter le mélange pendant 2 heures encore à cette température puis on le refroidit 5 à 30°C-32°C et on continue à l'agiter pendant 4 heures à 30°C-32°C.

On ajoute ensuite 2 litres d'eau. Puis on sépare la phase organique et la phase aqueuse par décantation.

La phase aqueuse recueillie est envoyée dans un 10 autre réacteur. Dans cette phase, on ajoute alors 3 litres d'éthanol puis 0,8 litre d'ammoniaque à 22°B pour atteindre un pH de 6,5-7. On chauffe ensuite le mélange à 60°C et on l'agit pendant 2 heures à cette température pour améliorer la forme cristalline du 15 produit.

On le refroidit à une température de 5°C-10°C. Un solide cristallin précipite. On l'essore, on le lave 2 fois avec 1 litre d'éthanol, et 3 fois avec 1 litre d'eau.

20 On recueille un produit humide que l'on sèche sous vide. On obtient ainsi 1,25 kg (rendement 77%) de γ -L-glutamate de benzyle, dont les caractéristiques sont les suivantes :

α_D^{20} : + 19° (c = 1 dans l'acide acétique)

25 Point de fusion (Pf) : 167,5°C

Pureté par HPLC : 99,7 %

Diamètre des grains : 95,5 μ (pour 90 % des grains).

De la même façon à partir de l'acide D-glutamique, 30 on a obtenu le γ -D-glutamate de benzyle dont les caractéristiques sont les suivantes :

α_D^{20} : - 19,5° (c = 1, dans l'acide acétique)

Pureté par HPLC : 99 %.

Exemple 2 : Préparation du méthanesulfonate de γ -L-glutamate de benzyle et du γ -L-glutamate de benzyle.

Dans un réacteur de 3 litres équipé et agité, on
5 introduit 1620 ml de toluène, 294 g (2 mol, 1 éq)
d'acide L-glutamique et 648 g (6 mol, 3 éq) d'alcool
benzylique et on chauffe le mélange à une température de
30°C-35°C.

On ajoute progressivement 240 g (2,5 mol, 1,25 éq)
10 d'acide méthanesulfonique à 99% en maintenant le mélange
à la température de 30°C-35°C. On distille l'azéotrope
toluène/eau, pendant 4h30, à 30°C-35°C sous une pression
de 38 à 47 mbar.

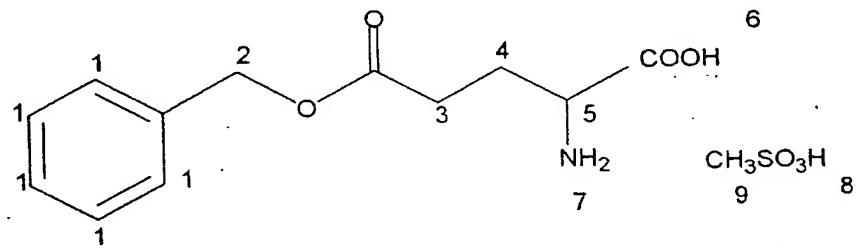
On refroidit le milieu à 15°C. Le méthanesulfonate
15 de γ -L-glutamate de benzyle précipite. On le filtre et
on le rince plusieurs fois avec du toluène. On obtient
ainsi 653 g de méthanesulfonate de γ -L-glutamate de
benzyle, humide sous forme d'une poudre cristalline
blanche dont les caractéristiques à l'état sec sont les
20 suivantes :

Point de fusion : 123,1°C

RMN¹H (200 MHz, DMSO)

Les protons sont repérés par les chiffres 1 à 9 sur
la formule ci-dessous :

25



1 : 7,35 ppm, 2 : 5,1 ppm, 3 : 2,6 ppm, 4 : 2,05 ppm,
5 : 3,95 ppm, 9 : 2,35 ppm, protons mobiles 8,3 : ppm.

On réintroduit le méthanesulfonate de γ -L-glutamate de benzyle humide obtenu précédemment dans le réacteur qui contient 1,8 litre d'eau et on effectue une nouvelle distillation pour éliminer le reste du toluène. On ajoute ensuite 325 ml d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 10% p/p pour que le pH du milieu soit de $6,1 \pm 0,2$. La température du milieu est de 13°C - 15°C . On continue à agiter le mélange pendant 2 heures à ce pH.

On filtre le précipité et on le rince plusieurs fois avec de l'eau. On le sèche à l'étuve à 45°C . On récupère alors 382,8 g (rendement 81 %) de γ -L-glutamate de benzyle sous forme d'une poudre blanche de caractéristiques suivantes :

α_D^{20} : + 20,8°C (c = 1 dans l'acide acétique)
pureté déterminée par HPLC : 99,9%
pourcentage d'acide L-glutamique par analyse CCM :
 $< 0,1\%$
diamètre des grains : 222,7 μ (pour 90 %).

20 Exemple 3 : Préparation du β -L-aspartate de benzyle

Dans un réacteur de 1 litre équipé, on introduit 100 g (0,75 mol, 1 éq) d'acide L-aspartique, 162 g (1,5 mol, 2 éq) d'alcool benzylique et on agite le mélange. On introduit ensuite progressivement 86,4 g (0,9 mol, 1,2 éq) d'acide méthanesulfonique en laissant monter la température. On amène par chauffage la température à 60°C et on continue à agiter le mélange pendant 12 heures puis on le refroidit à 40°C .

30 On ajoute ensuite 200 ml d'eau puis 300 ml d'éthanol et ensuite 95 ml d'ammoniaque à 22°B de façon à faire précipiter l'ester à un pH de 6,5-7.

On chauffe ensuite le mélange à 60°C et on l'agit 2 heures à cette température pour améliorer la forme cristalline du produit.

On le refroidit à une température de 5°C-10°C. On 5 essore le précipité cristallin, on le lave 2 fois avec 100 ml d'éthanol et 3 fois avec 100 ml d'eau.

On recueille un produit humide que l'on sèche sous vide. On obtient ainsi 108 g (rendement 64 %) de β-L-aspartate de benzyle.

10 En opérant de la même façon à partir de l'acide D-aspartique on obtient le β-D-aspartate de benzyle.

Exemple 4 : Préparation du β-L-aspartate de benzyle

15 Dans un réacteur de 4 litres équipé, on introduit 532 g (4 mol) d'acide L-aspartique, 665 ml de 1,2-dichloroéthane (DCE), 665 ml de cyclohexane et 318 ml d'acide méthanesulfonique (AMS) 98 % p/p dilué avec 188,5 ml d'eau (soit 4,8 mol d'AMS). Dans ce milieu, on 20 ajoute 827 ml (8 mol) d'alcool benzylique.

On chauffe le milieu vers 76°C et on distille l'azéotrope ternaire eau/DCE/cyclohexane. On observe la précipitation du méthanesulfonate de β-L-aspartate de benzyle quand 135 ml d'eau ont été distillés. La distillation dure 10 heures. La température du milieu avoisine 77°C. La quantité totale d'eau distillée est de 270 ml.

On refroidit le milieu vers 10°C puis on le filtre et on rince le précipité avec 2 fois 530 ml du mélange 30 DCE/cyclohexane (50/50).

Après séchage du précipité, on obtient 861 g de méthanesulfonate de β-L-aspartate de benzyle solide blanc (rendement 66 %). On le solubilise dans 3 volumes d'eau puis on ajuste le pH à 7 ± 0,2 avec de la soude à

15

30 % p/p. Le précipité est filtré, rincé avec de l'eau puis séché en étuve sous vide (45°C/20mm Hg). Le rendement de cette seconde étape est de 89 % par rapport au méthanesulfonate de l'aspartate de benzyle.

5 La pureté déterminée par HPLC du β -aspartate de benzyle est de 100 %.

10

15

20

25

30

35

Revendications

1. Procédé de préparation d'un ester ω -benzylique d'un amino-diacide, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'amino-diacide avec un dérivé de l'alcool benzylique de formule (I)



5 dans laquelle le ou les substituants R^1 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un
10 groupe alkyle en C_1 à C_4 , un groupe alcoxy en C_1 à C_4 , ou un atome d'halogène, et n est égal à 1, 2 ou 3,
15 en présence d'au moins une mole par mole de l'amino-diacide d'un acide alkanesulfonique, éventuellement en présence d'un solvant.

- 20 2. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'amino-diacide est un α -amino-acide porteur d'un autre groupe carboxyle fixé sur un carbone autre que celui en α .
- 25 3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'amino-diacide est l'acide glutamique ou l'acide aspartique.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'alcool de formule (I) est l'alcool benzylique.
- 30 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la température de la réaction est inférieure ou égale $80^\circ C$.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'alcool benzylique ou son dérivé de formule (I) est utilisé en quantité choisie dans la gamme allant de 1 à 3 moles par mole de l'amino-diacide.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'acide alcanesulfonique est l'acide méthanesulfonique.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la quantité d'acide alcanesulfonique utilisée est choisie dans la gamme allant de 1,01 à 2 moles par mole de l'amino-diacide.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le solvant de la réaction est choisi parmi les hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques, halogénés ou non.
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on obtient l'ester ω -benzylique de l'amino-diacide sous forme libre en mettant l'acanatesulfonate de l'ester ω -benzylique de l'amino-diacide obtenu en contact avec une base organique ou minérale.
11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'on utilise la base en quantité suffisante pour atteindre le point isoélectrique de l'ester à obtenir.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'alcool benzylique ou son dérivé de formule (I) est utilisé en quantité choisie dans la gamme allant de 1,2 à 3 moles par mole de l'amino-diacide.
5
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'acide alkanesulfonique est l'acide méthanesulfonique.
10
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la quantité d'acide alkanesulfonique utilisée est choisie dans la gamme allant de 1,01 à 2 moles par mole de l'amino-diacide.
15
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le solvant de la réaction est choisi parmi les hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques, halogénés ou non.
20
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on obtient l'ester ω -benzylique de l'amino-diacide sous forme libre en mettant l'alkanesulfonate de l'ester ω -benzylique de l'amino-diacide obtenu en contact avec une base organique ou minérale.
25
11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'on utilise la base en quantité suffisante pour atteindre le point isoélectrique de l'ester à obtenir.
30

12. Procédé selon la revendication 10 ou 11, caractérisé en ce que la base est une solution aqueuse d'ammoniaque.

5 13. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on fait cristalliser l'alcanesulfonate de l'ester ω -benzylique de l'amino-diacide avant de le transformer en ester ω -benzylique de l'amino-diacide libre.

10

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on distille l'azéotrope solvant-eau à une température inférieure à 80°C.

15

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on isole l'alcanesulfonate de l'ester ω -benzylique de l'amino-diacide avant de le mettre en contact avec la base.

20

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce qu'on isole pas du milieu l'alcanesulfonate de l'ester ω -benzylique de l'amino-diacide avant de libérer cet ester.

25

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on dissout avec de l'eau l'alcanesulfonate de l'ester ω -benzylique à transformer en ester libre.

30

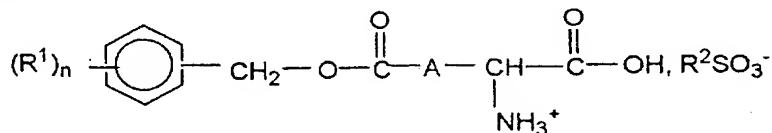
18. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on ajoute un

solvant du dérivé de l'alcool benzylique, dans le milieu contenant l'ester à libérer.

5 19. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que après avoir atteint le pH du point isoélectrique, on chauffe le milieu.

10 20. Alcanesulfonate d'ester ω -benzylique d'amino-diacide.

21. Alcanesulfonate selon la revendication 20, caractérisé en ce qu'il est représenté par la formule (II) suivante :



15 dans laquelle le ou les substituants R¹, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₄, un groupe alcoxy en C₁ à C₄, ou un atome d'halogène, et n est égal à 1, 2 ou 20 3, A est la partie de la molécule d'un α -amino-acide située entre le carbone en α et le groupe carboxyle en ω et R² représente le reste alcane de l'acide alcanesulfonique.

25 22. Alcanesulfonate selon la revendication précédente, caractérisé en ce que c'est le méthanesulfonate du γ -glutamate de benzyle ou le méthanesulfonate du β -aspartate de benzyle.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint-Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

reçue le 24/01/03

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° J... / J...

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>	B.1204- PI/4	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0216346	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Procédé de préparation d'esters oméga-benzyliques d'amino-diacides et d'alcanesulfonates de ces esters ainsi que ces alcanesulfonates		
LE(S) DEMANDEUR(S) : ISOCHEM 12, Quai Henri IV 75004 - PARIS FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).		
Nom		VITRANT
Prénoms		Anne-Marie
Adresse	Rue	46, Avenue du Château
	Code postal et ville	91760 ITTEVILLE
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i> ISOCHEM		
Nom		FERRUCCIO
Prénoms		Laurence
Adresse	Rue	3, Domaine du Guichet
	Code postal et ville	91810 VERT LE GRAND
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i> ISOCHEM		
Nom		VINCENT
Prénoms		Charles-Henri
Adresse	Rue	8, Rue aux Plâtres
	Code postal et ville	60460 PRECY/OISE
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i> ISOCHEM		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		17 DEC. 2002 <i>Waligorski</i>
Carol WALIGORSKI Chef du Service Propriété Industrielle		

THIS PAGE BLANK (USPTO)